

STIRRER**Publication number:** JP11347392**Publication date:** 1999-12-21**Inventor:** YASUDA KENJI; SAKAMOTO TAKESHI**Applicant:** HITACHI LTD**Classification:**

- international: *B01F11/02; B01F13/00; B01L3/00; G01N37/00; B01F5/02; B01F11/00; B01F13/00; B01L3/00; G01N37/00; B01F5/02; (IPC1-7): B01F11/02*

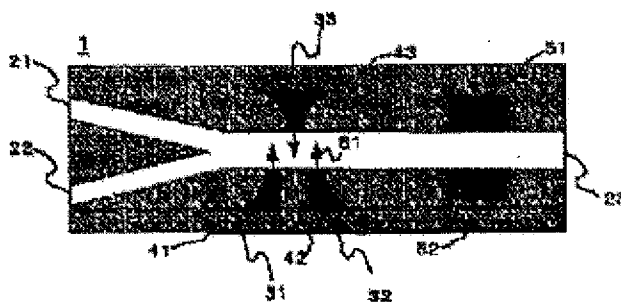
- European: B01F11/02F; B01F13/00M; B01L3/00C6M

Application number: JP19980163214 19980611**Priority number(s):** JP19980163214 19980611**Also published as:**

US6244738 (B1)

[Report a data error here](#)**Abstract of JP11347392**

PROBLEM TO BE SOLVED: To prevent passage resistance from increasing in a fine tube and make residual drops hardly remain in a passage by disposing an ultrasonic oscillator in a container and stirring a plurality of sample solutions by an acoustic flow generated by ultrasonic wave generated by the ultrasonic oscillator. **SOLUTION:** Ultrasonic oscillators 31, 32, 33 are alternately arranged with each other in such a manner that radiated ultrasonic waves become asymmetric with respect to a passage 23 sandwiched between them, and the ultrasonic waves emitted by the ultrasonic oscillators 31, 32, 33 are guided respectively into acoustic hones 41, 42, 43 arranged alternately with respect to the passage 23 and more intense ultrasonic waves are radiated through narrower sections in directions perpendicular to flow of a sample solution. Because radiation directions of the ultrasonic waves are asymmetric with each other, intensity distribution of the ultrasonic waves become asymmetric in the passage so that acoustic flow is generated efficiently in a direction of an arrow 61. Characteristics of the sample solution mixed are measured at optical detector parts 51, 52.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-347392

(43) 公開日 平成11年(1999)12月21日

(51) Int.Cl.⁸

B 0 1 F 11/02

識別記号

F I

B 0 1 F 11/02

審査請求 未請求 請求項の数7 O L (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願平10-163214

(22) 出願日 平成10年(1998) 6 月11日

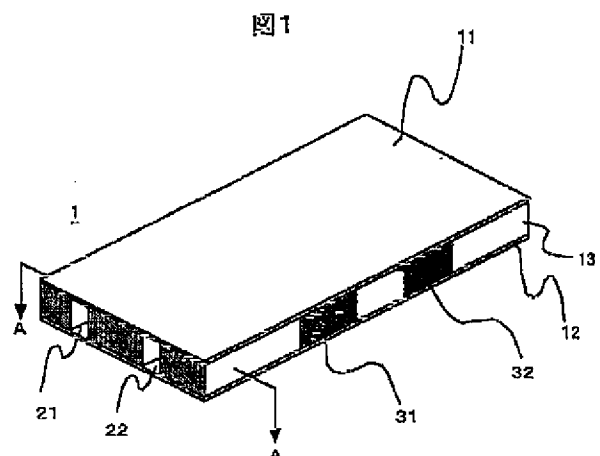
(71) 出願人 000005108
株式会社日立製作所
東京都千代田区神田駿河台四丁目 6 番地
(72) 発明者 安田 賢二
埼玉県比企郡鳩山町赤沼2520番地 株式会
社日立製作所基礎研究所内
(72) 発明者 坂本 健
埼玉県比企郡鳩山町赤沼2520番地 株式会
社日立製作所基礎研究所内
(74) 代理人 弁理士 小川 勝男

(54) 【発明の名称】 攪拌装置

(57) 【要約】

【課題】 本発明は、微小管内の流路抵抗を増加させることなく、かつ流路内に残滴が残りにくい構造を持った攪拌装置を提供することを課題とする。

【解決手段】 本発明の攪拌装置は、容器中に超音波振動子を配置し、超音波振動子が発生する超音波によって生じた音響流によって混合したい複数の試料溶液を攪拌混合する。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 攪拌容器に攪拌したい複数の試料流体を導入する導入部と、前記導入部の下流に、前記容器の流路内の試料流体の流れの方向とは直交する方向に超音波が作用し、かつ非対称な音場強度分布が発生するように流路壁面または周辺に流路を挟んで非対称に対向して配置された複数の超音波振動子と、超音波振動子が発生する超音波によって生じた音響流によって前記複数の試料流体を攪拌混合する手段を有することを特徴とした攪拌装置。

【請求項2】 前記超音波発生手段から発生させる超音波の周波数が1メガヘルツ以上であることを特徴とする請求項1記載の攪拌装置。

【請求項3】 前記超音波発生手段から発生させる超音波の周波数が10メガヘルツ未満であることを特徴とする請求項1記載の攪拌装置。

【請求項4】 前記試料流体を前記容器に導入する前段に、前記流体中に溶存する気体を脱気する手段が付加されたことを特徴とする請求項1記載の攪拌装置。

【請求項5】 前記超音波発生手段に発生超音波を増幅する音響ホーン部が付加されたことを特徴とする請求項1記載の攪拌装置。

【請求項6】 前記超音波発生手段に発生超音波を増幅する音響ホーン部の断面積が先端に向かってエキスポネンシャルあるいはカテナイダルあるいはコニカルあるいはステップ状に減少する形状を持ったことを特徴とする請求項5記載の攪拌装置。

【請求項7】 攪拌容器に攪拌したい複数の試料流体を導入する導入部と、前記導入部の下流に、前記容器の流路内の試料流体の流れの方向とは直交する方向に作用し、かつ流路内に定在波を発生させない振動数の超音波が発生するように流路壁面に流路を挟んで対称に対向して配置された複数の超音波振動子と、超音波振動子が発生する前記超音波によって生じた音響流によって前記複数の試料流体を攪拌混合する手段を有することを特徴とした攪拌装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、超音波照射によって微小流路内での流体の混合攪拌技術に関する。

【0002】

【従来の技術】 マイクロファブリケーションの微小な装置内部で流体を混合する技術は、マイクロTAS等のマイクロ化学分析技術を実現するためには必要不可欠な技術である。しかし微小で流路長に対して流路断面積が極端に小さく、溶液が高速に流れるマイクロファブリケーションの流路内では容易に層流が発生してしまい、流路内で異なる溶液の攪拌・混合を効果的に行うには特別な構造を流路内に組み込む必要があった。例えば、流路をくの字型に繰り返して折り曲げることで常に溶液の流れの

向きを変え層流の形成を防いだり、試料溶液が流れる流路の壁面に吹き出し口を多数形成して、ここより反応試薬を散布・混合する技術等が提案されている。詳しくは、グラヴィセンら(P. Gravesen et al.)がジャーナル・オブ・マイクロメカニクス・アンド・マイクロエンジニアリング第3巻(1993年)第168頁より182頁に微細流路での流体の問題に関する総説を報告している(Microfluidics a review, J. Micromech. Microeng. Vol.3 (1993) pp.168-182)。

【0003】 他方、超音波を照射して流体中の微粒子を非接触に捕獲したり、液体等に流れを発生させることができることは19世紀より知られていた。たとえば、超音波を液体に照射することで、液体自体に流れが生じる超音波流動現象は、ナイボルグ(W. L. Nyborg)によって冊子フィジカル・アコースティクス 第2巻B(1965年)(Physical Acoustics Vol. 2B, Ed. W. P. Mason, Academic Press, 1965)のアコースティック・ストリーミング(Acoustic Streaming)の章の中に紹介されている。これらの現象は、超音波強度の傾きによって生じるものと考えられており、より大きな駆動力を得るためには超音波のエネルギー密度の空間分布の変化を増加させるか、超音波の流体中での減衰を大きくすればよいことが知られている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 上記従来技術で述べたように、従来のマイクロファブリケーション攪拌技術は、流路の構造を複雑にすることで実現されたが、これにより流路の管内抵抗が増加してしまい試料溶液を導入するために更なる加圧が必要となり、装置の接合部の耐圧を改善する必要があった。また試料残滴が流路内に残ってしまい、複数の試料を同一の流路を用いて順次処理する場合、試料混濁の可能性があった。

【0005】 本発明は、微小管内の流路抵抗を増加させることなく、かつ流路内に残滴が残りにくい構造を持った攪拌装置を提供することを目的とする。

【0006】

【課題を解決するための手段】 上記目的を達成するため、本発明の攪拌装置は、攪拌容器に攪拌したい複数の試料流体を導入する部位の下流に、容器の流路内に流れの方向とは直交する方向に超音波が作用し、かつ非対称な音場強度分布が発生するように流路壁面または周辺に超音波振動子を非対称に配置し、超音波振動子が発生する超音波によって生じた音響流によって前記複数の試料流体を攪拌混合する手段を有する。また、本発明の攪拌装置は、流路壁面に流路を挟んで対称に配置した超音波振動子から流路内に定在波が発生する波長とは異なる波長の超音波を照射して前記複数の試料流体を攪拌混合する手段を有する。あるいは、超音波振動子の振動によって直接流路壁面を振動させて試料流体の壁面への吸着や残存を防ぐ手段を有する。

【0007】

【発明の実施の形態】本発明の攪拌装置の第1の実施例1について、図1の斜視図を用いて以下に説明する。また、図2に図1で示した実施例の攪拌装置1のA-A断面図を示す。図1において、11は装置容器の上板、12は下板、13はスペーサー、21、22は混合したい試料流体を導入する流路、23は混合された試料溶液の出口である。31、32、33は超音波振動子、41、42、43は音響ホーン、矢印61は超音波振動子より照射された超音波の照射方向である。また51、52は混合された試料溶液の特性を測定する光学検出部である。本実施例では、流路23を挟んで、照射される超音波が非対称になるように超音波振動子31、32、33が互い違いに配置されており、またそれぞれの超音波振動子31、32、33で発生した超音波は流路23に対して互い違いに配置された音響ホーン41、42、43に導入されてより狭い断面からより強力な超音波を試料溶液の流れと直交する方向に照射する構成になっている。また超音波の照射方向が互い違いに非対称となっていることで照射超音波の強度分布が流路内で非対称となり効果的に音響流が矢印61の方向に発生する。本実施例の装置構成では、流路内に何ら層流を乱す構成を持たせることなく滑らかな管壁から非接触力の一つである超音波を照射することで攪拌することから、流路抵抗の上昇なしに試料溶液を攪拌通過させることが可能であり、流路の凹凸に起因する残滴の可能性もない。また、超音波を用いる場合に問題となるのは、超音波によって発生するキャビテーション由来の試料損傷である。特に細胞等の生物試料が試料溶液に含まれる場合には、キャビテーションの発生を抑制する手段を組み合わせることが必須である。キャビテーション閾値は試料溶液の溶存空気飽和量に対する割合が高くなるほど高くなり、キャビテーションが発生しにくくなる。このことから超音波キャビテーションを抑制する手段として、膜圧80μm程度のシリコンチューブを脱気チャンバー中に封入し、このシリコンチューブ内を試料溶液を通過させることで溶存気体を脱気させ、その後流路21あるいは22に試料溶液を導入してもよい。あるいはキャビテーション発生の際の音圧は超音波の振動数の1.2乗に比例することから高い振動数の超音波を用いることでキャビテーションの発生を抑制することができる。従って本実施例で用いる超音波の振動数として1MHz以上の超音波を用いることで脱気プロセスによる前処理なしにキャビテーション生成を抑制することができる。また音響流の発生強度は超音波の振動数の2乗に比例して増大するためより強力な攪拌を行うためには高い振動数の超音波を用いることが望ましいが、同時に試料に損傷を与える可能性のある超音波の吸収も一般に超音波の振動数の2乗に比例して増大する。

【0008】試料に損傷を与えることなく効率的に音響

流を発生させるためには10MHz未満の振動数の超音波を用いることが望ましい。

【0009】図3に、図1の実施例で用いる音響ホーンの形状を説明する。超音波発生部71～75は超音波を発生する超音波振動子34と、様々な形状の音響ホーン44、45、46、47、48よりなる。超音波発生部の超音波振動子は図中矢印x方向に33モードで超音波を照射するように配置することが望ましく、またこのとき超音波振動子の厚みは使用する超音波の波長λに対して $(\lambda/2)$ となるようにすることが望ましいが、超音波振動子をx軸に直交する方向に31モードで用いても良い。一般にマイクロファブリケーション等の微小な機器中で超音波振動子を用いる場合には、印加電圧の問題や素子形状の問題から、超音波振動子単独では音響流を発生させるのに十分な強力超音波を微小領域に集中的に発生させることは困難なため、音響ホーン等の増幅素子を用いて微小変位から大変位を取り出すことが望ましい。エキスポネンシャル型の音響ホーン44は、その断面積 $S(x)$ が位置xの増加に対して $\text{Exp}(-\alpha x)$ で減少するように加工されている。ただしここでαはテーバ定数である。カテナイダル型の音響ホーン45は、その断面積 $S(x)$ が位置xの増加に対して $\cosh^2(x/h)$ で減少するように加工されている。ただしここでhはテーバ定数である。コニカル型の音響ホーン46は、その断面積 $S(x)$ が位置xの増加に対して Ax^2 で減少するように加工されている。ただしここでAはテーバ定数である。ステップ型の音響ホーン47は、その断面積 $S(x)$ が位置xの増加に対して $x=(L/2)=(\lambda/4)$ となるところで、面積 $S=S_1$ から $S=S_2$ に減少するように加工されている。共振板型の音響ホーン48は、その断面積 $S(x)$ が位置xの増加に対して一定であるが、その長さLが $\lambda/2$ あるいは $(n\lambda + \lambda/2)$ となるように加工されている。ただしここでnは自然数である。座標Lでのホーンの特性をエキスポネンシャル型、カテナイダル型、コニカル型について比較して見ると、振動の速度比はカテナイダル型がもっとも大きくコニカル型がもっとも小さくなる。また、長さLもカテナイダル型がもっとも短くコニカル型がもっとも長くなる。したがって増幅効率はカテナイダル型がもっとも良いが、ホーン材料としてチタン合金(ICI318A)等の疲労に強い材料を用いる必要があり、形状に関してもコニカル型に比べて加工が複雑で難しい。本実施例では、要求される増幅特性および加工コストに応じて手段を選択することができる。

【0010】本発明の攪拌装置の第2の実施例2について、図4の斜視図を用いて以下に説明する。また、図5に図4で示した実施例の攪拌装置2のB-B断面図を、図6に図4で示した実施例の攪拌装置2のC-C断面図を示す。図4において、14は装置容器の上板、15は下板、16はスペーサー、24は試料溶液が通過する流路、25、26は攪拌混合したい試料溶液を導入する溶

液注入口である。27、28の隙間は流路24に接しており、前記注入口25、26から注入された試料溶液はそれぞれ矢印63、64の方向に流れ、流路24で試料溶液62と一緒に流れる。つぎに超音波振動子35、36で発生した超音波は共振板491、492によって増幅され、流路24に溶液の流れとは直交する方向に照射される。このとき、用いる超音波の周波数として流路内に定在波が発生しない振動数を用いることで試料溶液を攪拌する超音波の流れを発生させる。具体的には例えば、使用する超音波の波長が $\lambda/2$ あるいは $(\lambda/2 + n\lambda)$ となるととき定在波が発生することからこの条件を満たさない波長の超音波を用いれば良い。また53、54は混合された試料溶液の特性を測定する光学検出部であり攪拌混合された試料の反応結果を計測することができる。本実施例では、共振板491、492を用いたが図3で示した他の音響ホーンを用いても良い。また、図1の第1の実施例の場合と同様、超音波キャビテーションを抑制する手段として、膜圧80 μ m程度のシリコンチューブを脱気チャンバー中に封入し、このシリコンチューブ内を試料溶液を通過させることで溶存気体を脱気させ、その後に流路21あるいは22に試料溶液を導入してもよい。あるいはキャビテーション発生閾値音圧は超音波の振動数の1.2乗に比例することから本実施例で用いる超音波の振動数として1MHz以上の超音波を用いることで脱気プロセスによる前処理なしにキャビテーション生成を抑制してもよい。また音響流の発生強度は超音波の振動数の2乗に比例して増大するためより強力な攪拌を行うためには高い振動数の超音波を用いることが望ましいが、試料に損傷を与える可能性のある超音波の吸収も一般に超音波の振動数の2乗に比例して増大する。したがって試料に損傷を与えることなく効率的に音

響流を発生させるためには10MHz未満の振動数の超音波を用いることが望ましい。

【0011】また本実施例では、流路断面の形状は直方体で対向する2面は互いに平行であったが、台形あるいは楕円形あるいは円弧形等の平行でない形状であっても良い。

【0012】

【発明の効果】以上詳述したように、本発明を用いることによって、流路抵抗を上げることなく微小な容器中の試料の攪拌混合ができるという効果を奏する。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の第1の実施例の基本構成を示す斜視図。

【図2】図1で示した装置のA-A断面図。

【図3】本発明の第1の実施例で用いることができる音響ホーンの形状を説明する斜視図。

【図4】本発明の第2の実施例の基本構成を示す斜視図。

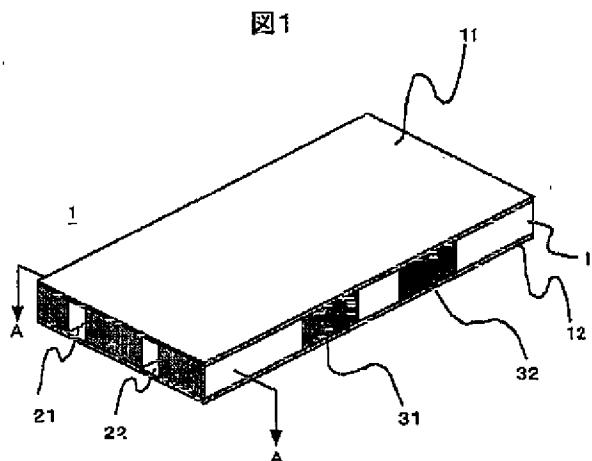
【図5】図4で示した装置のB-B断面図。

【図6】図4で示した装置のC-C断面図。

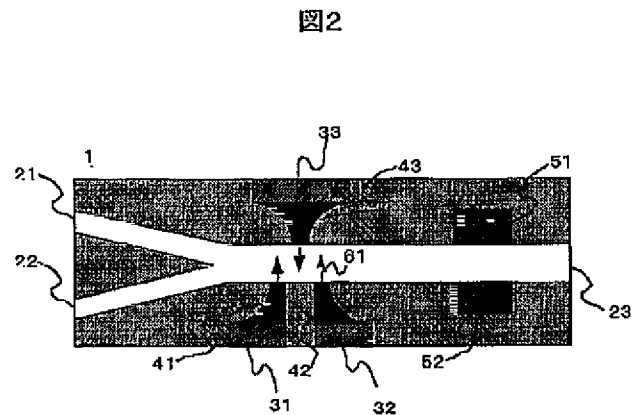
【符号の説明】

1、2…攪拌装置、11、14…上板、12、15…下板、13、16…スペーサー、21、22、23、24…流路、25、26…溶液注入口、27、28…溶液導入部、31、32、33、34、35、36…超音波振動子、41、42、43、44、45、46、47…音響ホーン、48、491、492…共振板、51、52、53、54、55…光学検出部、61…超音波照射の方向、62、63、64…溶液の流れの方向、71、72、73、74、75…超音波発生部。

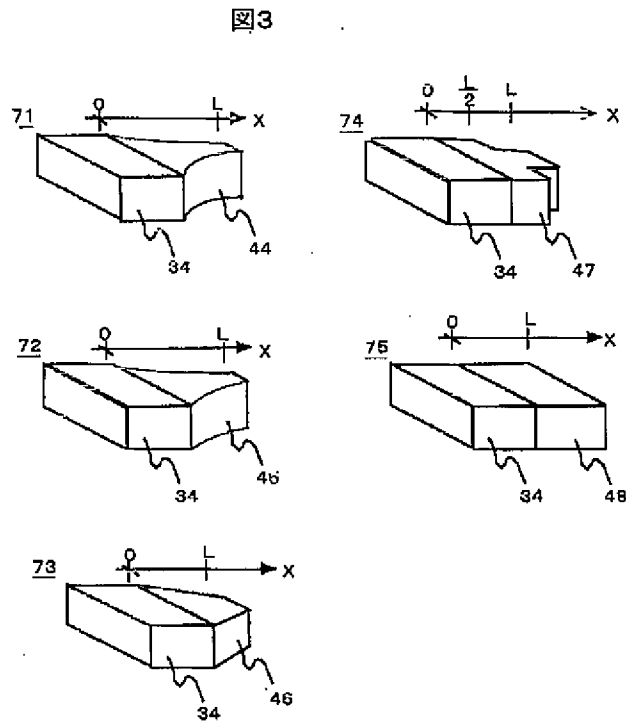
【図1】



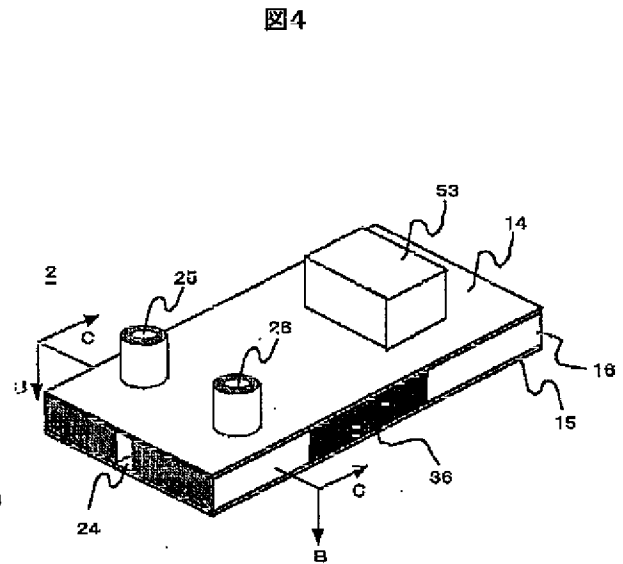
【図2】



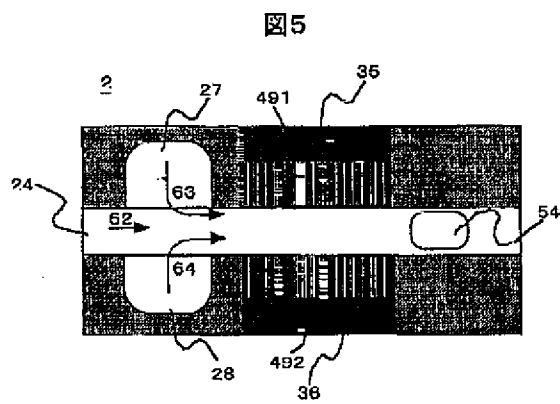
【例3】



【図4】



【图5】



【図6】

